

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年1月25日 (25.01.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/05428 A1

(51) 国際特許分類:  
31/4188, 31/4245, A61P 25/28, 9/10

A61K 45/00,

(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP00/04830

(22) 国際出願日:

2000年7月19日 (19.07.2000)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願平11/205877 1999年7月21日 (21.07.1999) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小島まみ (OJIMA, Mami) [JP/JP]; 〒661-0002 兵庫県尼崎市塚口町1丁目18番地の12-401号 Hyogo (JP). 北吉正人 (KITAYOSHI, Takahito) [JP/JP]; 〒565-0821 大阪府吹田市山田東4丁目41番5-911号 Osaka (JP). 宮本政臣 (MIYAMOTO, Masaomi) [JP/JP]; 〒665-0841 兵庫県宝塚市御殿山4丁目12番11号 Hyogo (JP).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PREVENTIVES FOR THE RECURRENCE OF CEREBROVASCULAR FAILURE AND AGENTS FOR AMELIORATING TROUBLES FOLLOWING CEREBROVASCULAR FAILURE AND INHIBITING PROGRESS THEREOF

(54) 発明の名称: 脳血管障害の再発予防剤および脳血管障害の後遺症の改善・進展抑制剤

(57) Abstract: Preventives for the recurrence of cerebrovascular failure and agents for ameliorating troubles following cerebrovascular failure and inhibiting the progress thereof which contain compounds having an antagonism to angiotensin II, prodrugs thereof or salts of the same.

(57) 要約:

アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩を含有してなる脳血管障害の再発予防剤および脳血管障害の後遺症の改善・進展抑制剤を提供する。

WO 01/05428 A1



.

.

.

.

## 明細書

脳血管障害の再発予防剤および脳血管障害の後遺症の改善・進展抑制剤

## 5 技術分野

本発明は、アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩を有効成分として含有する脳血管障害の再発予防剤；およびアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩を有効成分として含有する脳血管障害の後遺症の改善・進展抑制剤に関する。

10

## 背景技術

脳血管障害は、米国国立神経疾患・脳卒中研究所(NINDS)の脳血管障害分類第3版(NINDS-III, Stroke 21:637-676, 1990)によれば、無症候性脳梗塞、一過性虚血発作(TIA)、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症に分類される。また、脳

15 卒中の病型には、脳出血、クモ膜下出血、脳動静脈奇形に伴う頭蓋内出血、脳梗塞があり、それぞれに多くの原因疾患がある。以前は高血圧性脳出血が主力を占めていたが、高血圧の早期発見と管理、栄養摂取の欧米化により、その発症率および死亡率は漸減し、逆に各種画像診断技術の普及により、高齢者の脳梗塞の絶対数ならびにその割合が増加している。脳梗塞は、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓に分類されるが、その中でラクナ梗塞は高血圧治療の進

20 歩により減少している。一方、栄養摂取の欧米化によりアテローム血栓性脳梗塞および心原性脳塞栓の割合は増加している。

現在わが国では、これらの脳血管障害は、死因の第2位を占め、また、高齢者の寝たきりの原因疾患の第1位を占めており、脳血管障害の発症予防のみならず、

25 再発予防および後遺症の対策は、重要な問題になってきている。

脳血管障害の内科的治療は、病期（急性期、亜急性期、慢性期、無症候期）、病型（出血性、虚血性など）、重症度（ヘルニアの有無）により区別される。

脳卒中発症急性期および亜急性期の治療としては、血圧を含めた全身管理と脳浮腫の抑制、合併症（消化管出血、呼吸器感染症、痙攣、不穏など）対策、脳保

護療法（脳保護薬による治療、低温療法など）および病型に応じた抗血栓療法（血栓溶解薬、抗血小板薬、抗凝固薬による治療など）等が挙げられる。脳卒中発症急性期には、全ての病型で脳浮腫対策が必要である。脳血管障害急性期に発生する脳浮腫は、大脳が損傷されることによって血液脳関門が乱され、脳組織の体液成分が増加して脳の体積が増大する現象であり、一般的にステロイド剤の間けつ投与やマンニトール、グリセリンなどの高張液の静注などの薬物療法が行われている。又、脳卒中急性期には反応性の血圧上昇と共に、種々の脳循環動態の変化、即ち病巣部のみでなく、周辺部ペナンプラ（penumbra）領域および遠隔部における脳血流量の減少、脳血流自動調節能の障害および脳血管の  $\text{CO}_2$  反応性の低下などが存在する。従って、不用意かつ過度の降圧は脳血流を血圧依存性に低下させ、penumbra 領域を不可逆的危険にさらす危険性があるため、重症高血圧や心不全などの高血圧性臓器障害の合併が無い限り、原則としては降圧剤の使用は制限されている。但し、脳出血の場合は、高血圧は血腫の増大をもたらす危険があるため、20% 程度の降圧を勧めるものが多く、くも膜下出血の場合は血圧上昇が再出血の危険を招き、生命予後に大きく影響するため、持続的な降圧が必要である。

慢性期の内科的治療の中心は、病型に応じた後遺症対策と再発予防対策である。脳血管障害後の後遺症は、神経症候、精神症候、自覚症状（非局在性自覚症状、局在性自覚症状など）、日常生活動作（ADL）障害に大別される。これら後遺症の薬物療法のうち、神経症候に関しては、抗痙攣薬などの対症療法のみであり、薬物療法は、主に精神症候や自覚症状の改善を目的として、脳循環改善薬、脳代謝改善薬（神経伝達改善薬、脳代謝賦活薬など）および向精神薬（抗分裂病、抗不安、抗うつ薬など）が用いられている。ADL 障害についての治療の中心は、リハビリテーションであり、薬物療法はリハビリテーションを促進する補助的な意味で用いられている。再発予防対策としては、高血圧、糖尿病、高脂血症などの危険因子となる疾患の治療（間接的な対策）に加え、病型に応じた抗血小板薬、抗凝固薬療法などが行われているが、A I I 拮抗作用を有する化合物が脳血管障害の再発予防または脳血管障害の後遺症の改善・進展抑制の直接的な対策となることを示唆する報告はない。

脳血管障害の治療は医療経済学的見地から、急性期の治療が最も重要であるが、

その後の再発予防、進展抑制も大きな課題となっているものの、再発予防としては、僅かに抗血小板薬が使用されているに過ぎず、その有用性は低い。

脳血管障害の最大の危険因子は高血圧であり、次いで脳梗塞では、耐糖能異常、心電図異常、脳出血では心電図異常、眼底異常、飲酒などの危険因子が挙げられる。また、脳血管障害再発の危険因子としても、高血圧、心疾患、TIA、糖尿病などが挙げられており、高血圧に対する降圧療法を、脳血管障害の発生予防（一次予防）のみならず再発予防（二次予防）にも適用することも考えられるが、通常、脳卒中を伴う高血圧は、糖尿病、高脂血症、肥満を合併し、かつ心臓、腎臓、末梢動脈の血管病変を高率に伴っており、このような状態では、必ずしも既存の降圧治療が脳卒中の再発を予防しない。その理由としては、脳梗塞既発症では脳動脈の硬化病変も進行することが挙げられ、従来の降圧剤では血管病変の改善が期待できない。また、主幹動脈の狭窄・閉塞を伴うアテローム血栓性脳梗塞は血行力学的機序によって起こり、降圧が逆に脳虚血を引き起こすことなどが考えられる。特に、脳卒中急性期には、脳循環の自動調節能が破綻しているため、急激な降圧は脳血流を低下させ、脳虚血を悪化させる危険性が高い。また、通常降圧療法が開始される発症1ヶ月以上の慢性期においても、高齢者や高血圧を有する脳血管障害患者では、自動調節能の上限値、下限値とも右方（高い血圧レベル）に偏位しており、わずかな血圧下降でも脳血流が低下し、脳虚血を再発する原因となる。さらに、脳血管障害を有する高血圧患者は、降圧薬投与によっても夜間血圧が上昇する non-dipper、逆に夜間血圧が下がりすぎる extra-dipper および早朝高血圧を呈す場合が多く、この血圧変動が脳卒中の再発を惹起する原因となっている。従って、抗動脈硬化作用があり、血流を低下させず、脳血流自動調節能を改善し、安定した持続性の降圧作用を示す薬剤が待望されている。

現在、降圧剤としては、脳循環および脳血管への作用を考慮し、持続型の Ca 拮抗薬またはアンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬が第一選択薬として使われ、その他は血管拡張性の  $\beta$ -遮断薬あるいは  $\alpha_1$ -遮断薬なども用いられている。しかし、これらの薬剤は過降圧、作用持続および副作用などの問題があり理想的な薬剤がないのが現状である。なかでも、ACE 阻害薬は、脳動脈内膜におけるアンギオテンシン II (Ang II) 産生の減少に起因すると推測されている機序により、脳循環

10

一方、AII拮抗作用を有する化合物は、高血圧症、心臓病（心肥大、心不全、心筋梗塞など）、脳卒中、腎炎等の循環器系疾患治療剤として知られており（特開平4-364171号等）、強い血管収縮作用を有する AII が AII受容体へ作用するのを阻害することにより、持続的な降圧作用を発現することが示されている。

また、カンデサルタン シレキセチルの活性代謝物であるカンデサルタンには、自動調節下限域を左方（低い血圧レベル）へ偏位させることが報告されている（Vraamark T et al., J Hypertens 13:755-761, 1995）が、AII拮抗作用を有する化合物が脳血管障害の再発予防または脳血管障害の後遺症の改善・進展抑制に有用であることを示唆する報告はない。

## 発明の開示

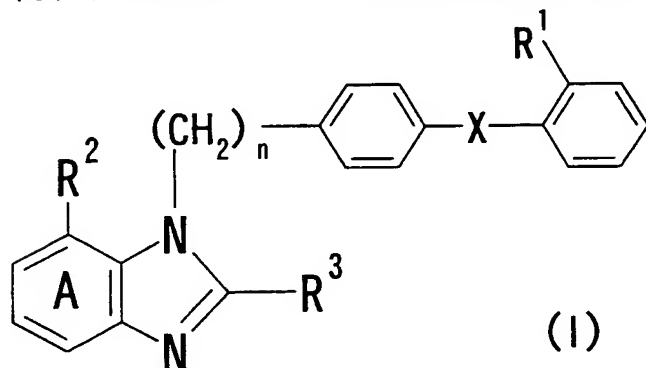
25

本発明者らは、上記したような事情に鑑み、脳血管障害の再発予防および脳血管障害の後遺症の改善・進展抑制に有用な薬剤について鋭意研究した結果、アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、殊に特定の構造式で表されるアンギオ

テンシンII (AII) 拮抗作用を有する化合物が、脳血管障害の再発予防および脳血管障害の後遺症の改善・進展抑制にきわめて有効であることを見出し、これらの知見に基づいて更に研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

- 5 (1) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物 (アンギオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物)、そのプロドラッグまたはそれらの塩を含有してなる脳血管障害の再発予防剤または脳血管障害の後遺症の改善・進展抑制剤；
- (2) 前記 (1) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が非ペプチド性化合物である前記 (1) 記載の剤；
- 10 (3) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内に酸素原子を有する化合物である前記 (1) 記載の剤；
- (4) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がエーテル結合またはカルボニル基を有する化合物である前記 (1) 記載の剤；
- (5) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が式 (I)



15

- (式中、R<sup>1</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R<sup>2</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じ
- 20 うる基を示し、R<sup>3</sup>はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す) で表される化合物である前記 (1) 記載の剤；

(6) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサ

ルタン、イルベサルタン、オルメサルタンまたはタソサルタンである前記（１）記載の剤；

（７）アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が２－エトキシ－１－[[２’－（１H－テトラゾール－５－イル）ピフェニル－４－イル]メチル]ベンズイミダゾール－７－カルボン酸である前記（１）記載の剤；

（８）アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が１－（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル ２－エトキシ－１－[[２’－（１H－テトラゾール－５－イル）ピフェニル－４－イル]メチル]ベンズイミダゾール－７－カルボキシラートである前記（１）記載の剤；

（９）アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が２－エトキシ－１－[[２’－（２，５－ジヒドロ－５－オキソ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ピフェニル－４－イル]メチル]ベンズイミダゾール－７－カルボン酸である前記（１）記載の剤；

（１０）脳血管障害の後遺症が神経症候である前記（１）記載の剤；

（１１）脳血管障害の後遺症が精神症候である前記（１）記載の剤；

（１２）脳血管障害の後遺症が自覚症状である前記（１）記載の剤；

（１３）脳血管障害の後遺症が日常生活動作障害である前記（１）記載の剤；

（１４）アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の脳血管障害の再発予防または脳血管障害の後遺症の改善・進展抑制

のための使用；

（１５）アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の脳血管障害の再発予防または脳血管障害の後遺症の改善・進展抑制用医薬の製造のための使用；

（１６）アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグまたはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脳血管障害の再発予防方法；

（１７）アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグまたはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脳血管障害の後遺症の改善または進展抑制方法；



(18) 脳血管障害の再発予防のための医薬の製造のためのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグまたはその塩の使用；

- (19) 脳血管障害の後遺症の改善または進展抑制のための医薬の製造のためのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグまたはその塩の使用；などに関する。

本発明におけるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩は、脳血管障害の再発予防や後遺症の改善・進展抑制、および無症候性脳梗塞の発症予防または有症候性脳梗塞への移行阻止、または脳血管障害後の脳血管性痴呆への移行の阻止などに有利に使用することができる。

- 10 本発明におけるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩のより具体的な作用としては、例えば、脳血管障害後の脳浮腫の抑制または改善；脳血管障害後の細胞障害の抑制または改善；脳血管障害後の脳神経細胞障害の抑制または改善；脳血管障害後の脳保護；脳血管障害後の内皮細胞障害の抑制または改善；脳血管障害後の炎症系細胞の浸潤または炎症の抑制または改善；脳血管障害後の炎症系細胞などからのフリーラジカルの産生亢進の抑制；脳血管障害後に産生上昇する血管作動性物質や血栓誘発物質の産生および/または作用の抑制；脳血管障害後の微小循環の改善；脳血管障害の血管透過性亢進作用の抑制；脳血管障害後のペナンプラ領域の障害の改善；脳血管障害後の脳血液関門の障害の改善；脳血管障害後のヘマトクリットの上昇（血液粘度の上昇）の抑制；脳血管障害再発の原因となる血栓および塞栓形成の抑制；脳血管障害再発の原因となる血管内皮障害の改善；脳血管障害、特に心原性脳塞栓の再発の原因となる心機能障害の改善；脳血管障害後の赤血球変形能の異常の改善；脳血管障害後の赤血球凝集能の亢進の抑制；脳血管障害後の血小板凝集能亢進の抑制；脳血管障害後の白血球粘着能の亢進の抑制；脳血管障害、特に脳梗塞再発の原因となる血管病変の動脈硬化病巣の進展抑制または改善；などが挙げられる。

25 本発明におけるアンギオテンシンII拮抗作用とは、細胞膜上のアンギオテンシンII受容体へのアンギオテンシンIIの結合を競合的、または非競合的に阻害し、アンギオテンシンIIにより誘導される強い血管収縮作用や血管平滑筋増殖作用を減弱し、高血圧の症状を緩和させる作用のことを言う。

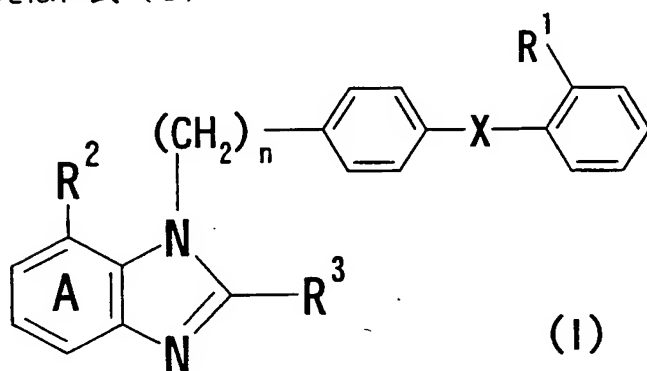
本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物はペプチド性でも非ペプチド性でもよいが、作用時間が長い利点がある、非ペプチド性の拮抗作用を有する化合物が好ましい。アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては、分子内に酸素原子を有する化合物が好ましく、なかでもエーテル結合またはカルボニル基（該カルボニル基は、共鳴して水酸基を形成していてもよい）を有する化合物であることが好ましく、エーテル結合を有する化合物またはケトン誘導体がさらに好ましく、とりわけエーテル誘導体が好ましい。

非ペプチド性のアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては特に限定されないが、イミダゾール誘導体が特開昭56-71073号公報、特開昭56-71074号公報、特開昭57-98270号公報、特開昭58-157768号公報、USP4,355,040およびUSP4,340,598等の開示され、またEP-253310、EP-291969、EP-324377、EP-403158、WO-9100277、特開昭63-23868号公報および特開平1-117876号公報等には改良されたイミダゾール誘導体が開示され、また、USP5,183,899、EP-323841、EP-409332および特開平1-287071号公報等にはピロール、ピラゾールおよびトリアゾール誘導体が開示され、また、USP4,880,804、EP-0392317、EP-0399732、EP-0400835、EP-425921、EP-459136および特開平3-63264号公報等にはベンズイミダゾール誘導体が開示され、EP-399731等にはアザインデン誘導体が開示され、EP-407342等にはピリミドン誘導体が開示され、EP-411766等にはキナゾリン誘導体が開示され、EP-430300等にはキサンチン誘導体が開示され、EP-434038等には縮合イミダゾール誘導体が開示され、EP-442473等にはピリミジンジオン誘導体が開示され、EP-443568等にはチエノピリドン誘導体が開示され、さらに、EP-445811、EP-483683、EP-518033、EP-520423、EP-588299、EP-603712等には複素環化合物が開示されている。また、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry、39巻、3号、625-656頁、1996年) には、これらのうちの代表的な化

化合物が記載されている。非ペプチド性のアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては、上述した公知文献に記載の化合物の他、アンギオテンシンII拮抗作用を有する非ペプチド性化合物であれば、何れを用いてよいが、なかでも、ロサルタン (Losartan (DuP753))、エプロサルタン (Eprosartan (SK&F108566))、

5 カンデサルタン シレキセチル (Candesartan cilexetil (TCV-116))、バルサルタン (Valsartan (CGP-48933))、テルミサルタン (Telmisartan (BIBR277))、イルベサルタン (Irbesartan (SR47436))、タソサルタン (Tasosartan (ANA-756))、オルメサルタン (Olmesartan (CS-866)) およびこれらの代謝活性物質 (カンデサルタンなど) 等が好ましく用いられる。

- 10 また、アンギオテンシンII拮抗作用を有する非ペプチド性化合物としては、例えば、式 (I)

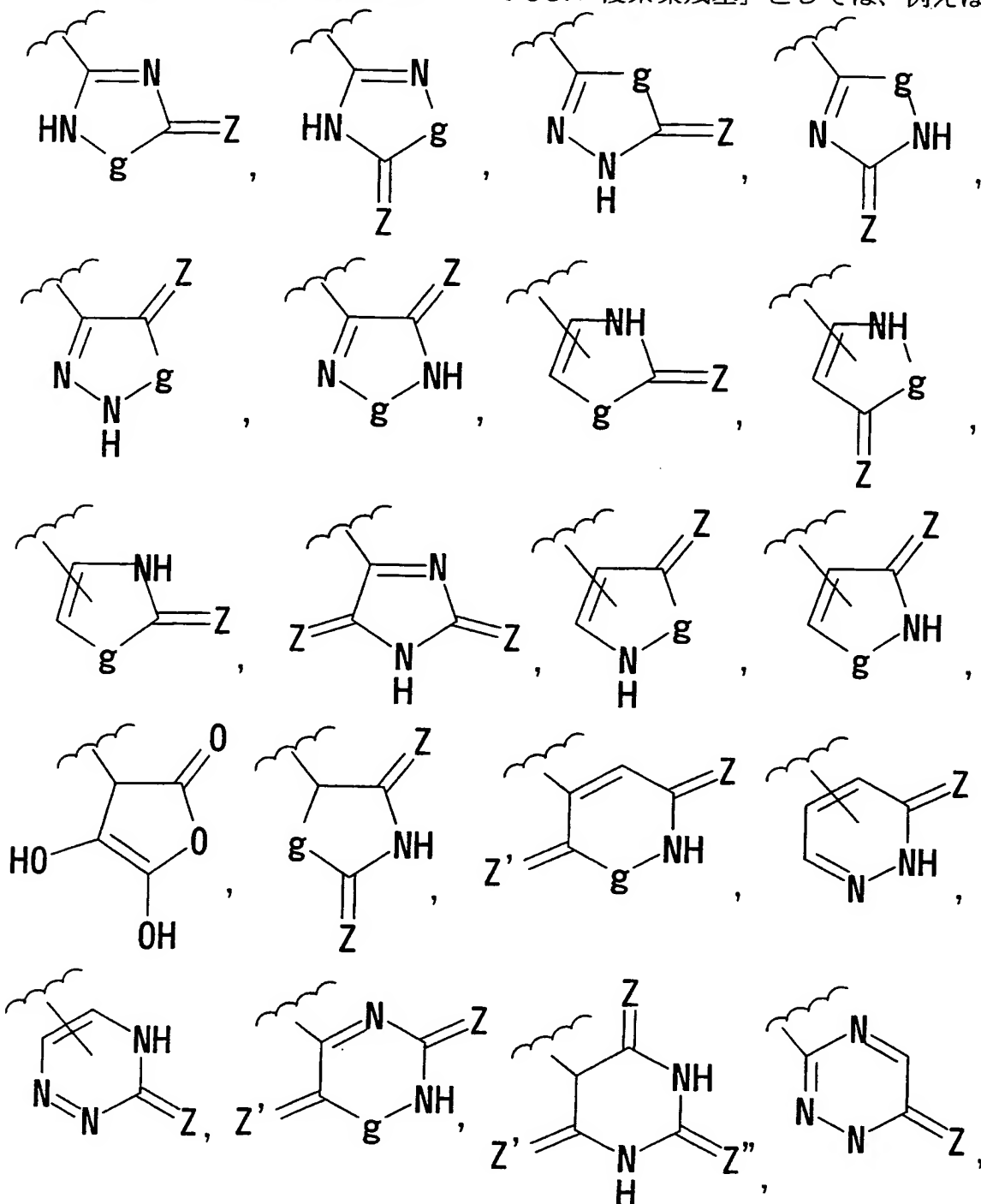


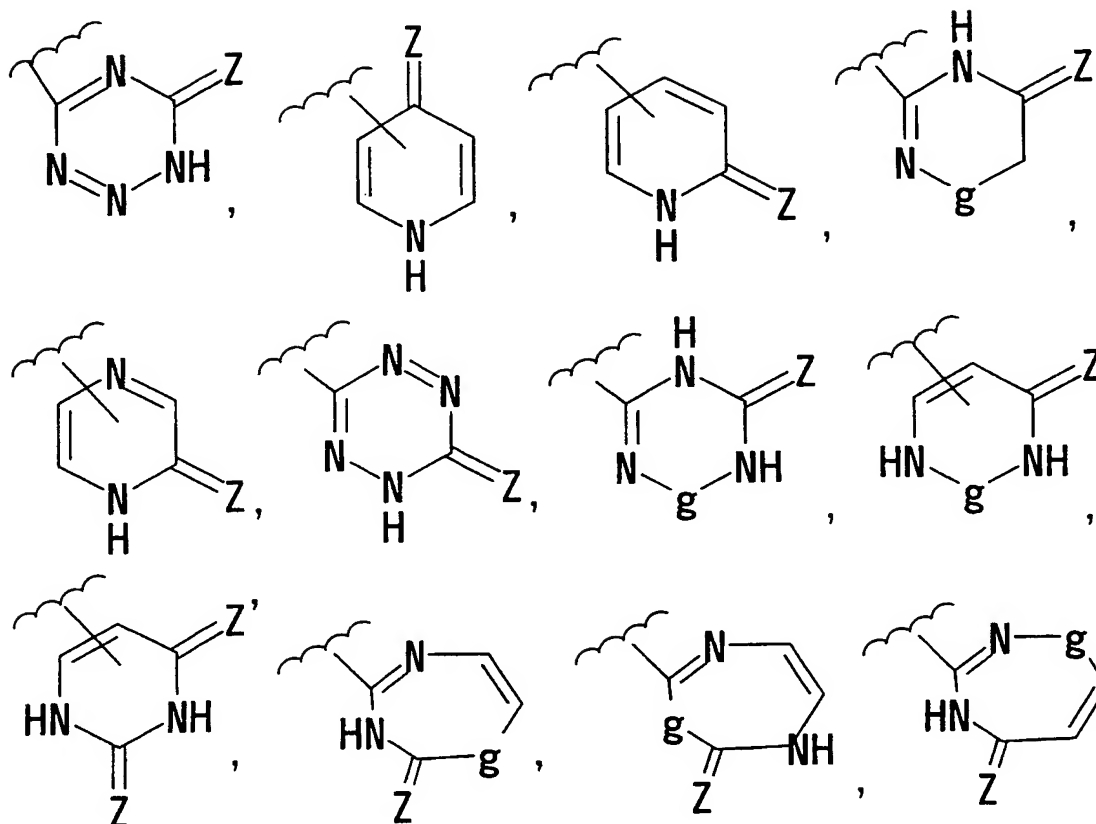
- (式中、 $R^1$ は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、 $X$ はフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、 $n$ は1または2の整数を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $R^2$ は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、 $R^3$ はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基 (好ましくは、置換基を有していてもよく、酸素原子を介して結合する炭化水素残基) を示す) で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその塩などが好ましく用いられる。
- 20

上記式 (I) 中、 $R^1$ としての陰イオンを形成しうる基 (プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基) としては、例えば、(1) カルボキシル基、(2) テトラゾリル基、(3) トリフルオロメタンスルホン酸アミド基 ( $-NH-SO_2$

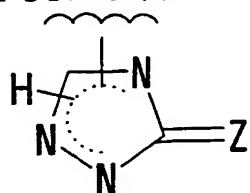
CF<sub>3</sub>)、(4) リン酸基、(5) スルホン酸基、(6) N, S, Oのうちの1個または2個以上を含む5～7員(好ましくは5～6員)の単環状の置換されていてもよい複素環残基などが挙げられる。

上記した「N, S, Oのうちの1個または2個以上を含む5～7員(好ましくは5～6員)の単環状の置換されていてもよい複素環残基」としては、例えば、

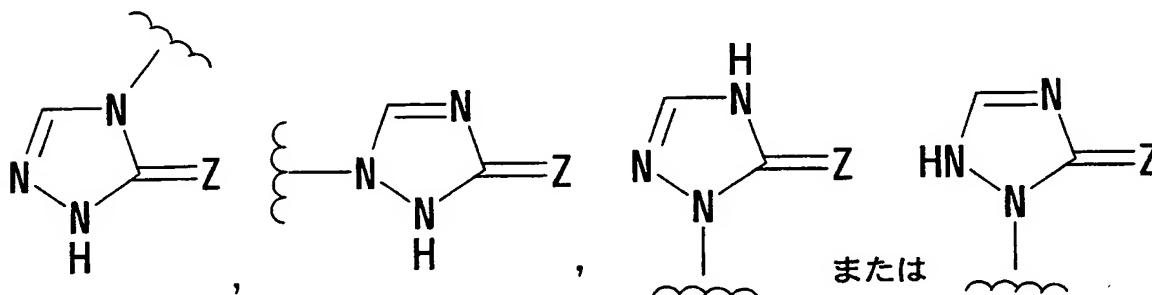




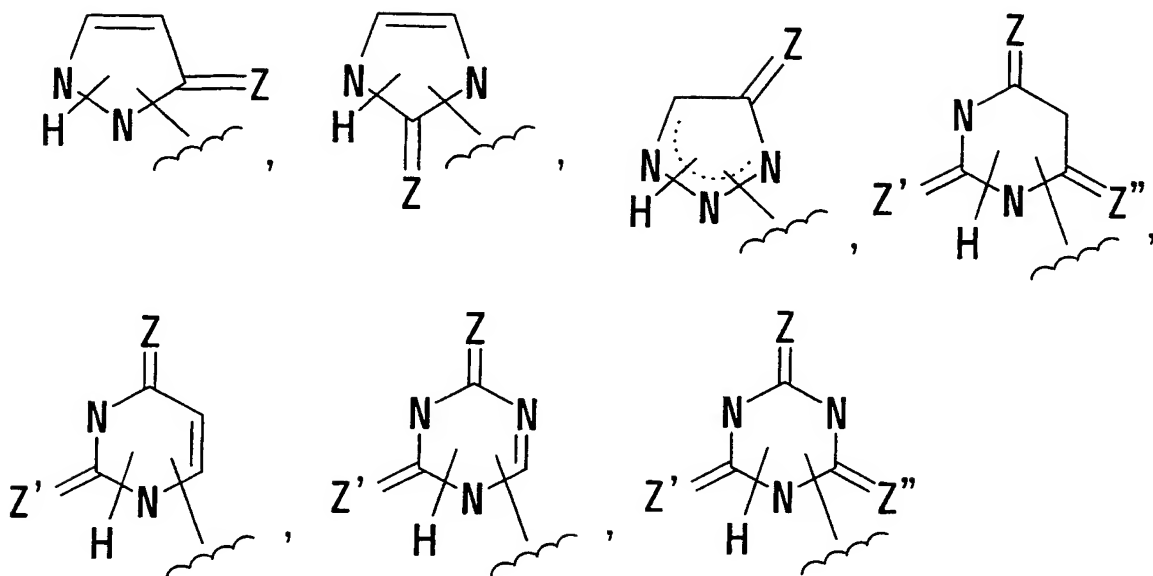
- などが挙げられ、また、 $R^1$ で表される複素環残基と該複素環残基が結合するフェニル基との結合は、上記式中  $g$  が  $-NH-$  などを示す場合、上記に示すような炭素-炭素結合だけでなく、複数個存在する窒素原子の1つを介して結合しているてもよい。例えば、 $R^1$ が



で示される場合、具体的にはそれぞれ



などを示す。窒素原子を介して結合する他の例としては、

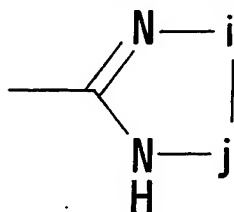


などが挙げられる。

- 上記式中、gは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}(\text{O})_m-$ を示し、 $>=\text{Z}$ 、 $>=\text{Z}'$  および  $>=\text{Z}''$  はそれぞれカルボニル基、チオカルボニル基または酸化されていてもよい硫黄原子（例、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ など）（好ましくはカルボニルまたはチオカルボニル基、さらに好ましくはカルボニル基）を示し、mは0、1または2の整数を示す。
- 5

- $\text{R}^1$ で表される複素環残基としては、例えば、オキサジアゾロン環、オキサジアゾロチオン環またはチアジアゾロン環のようなプロトンドナーとしての $-\text{NH}-$ や $-\text{OH}$ 基とプロトンアクセプターとしてのカルボニル基、チオカルボニル基またはスルフィニル基などを同時に有する基などが好ましい。また、 $\text{R}^1$ で示される複素環残基は、環状の置換基が結合して縮合環を形成していてもよいが、 $\text{R}^1$ で表される複素環残基としては、5ないし6員環さらに5員環残基が好ましい。
- 10

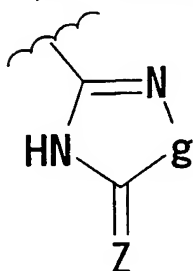
$\text{R}^1$ で表される複素環残基としては、式



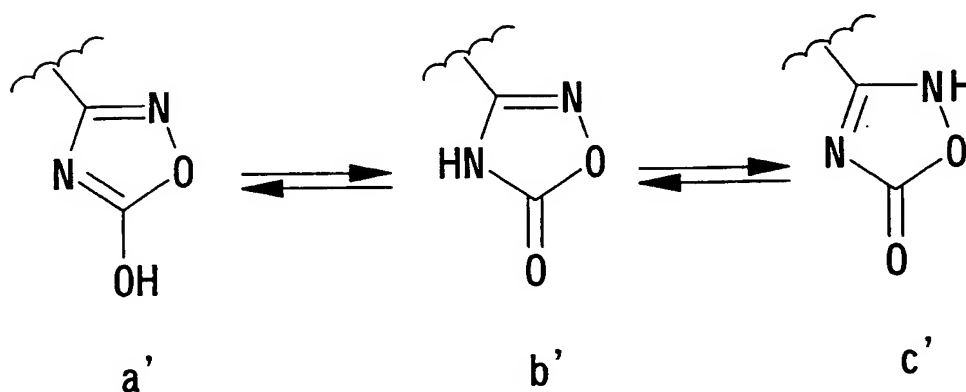
- 15 [式中、iは $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を示し、jは $>=\text{O}$ 、 $>=\text{S}$ 又は $>=\text{S}(\text{O})_m$ を示し、mは前記と同意義を示す] で表される基（なかでも、2，5-ジヒドロ

ー5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、2, 5-ジヒドロ-5-チオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-チアアジアゾール-3-イル、とりわけ、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) が好ましい。

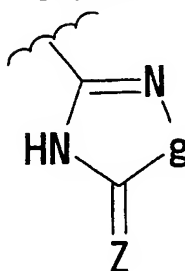
- 5 又、上記複素環残基 ( $R^1$ ) は下記に示す様に互変異性体が存在する。例えば、



において、 $Z=O$ ,  $g=O$ の時



のような  $a'$ ,  $b'$  および  $c'$  の3つの互変異性体が存在するが式



で示される複素環残基は上記の  $a'$ ,  $b'$  および  $c'$  のすべてを含むものである。

- 10  $R^1$ としての陰イオンを形成しうる基は、置換可能な位置において、置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基またはアシル基 (例、低級 ( $C_{2-5}$ ) アルカノイル、ベンゾイルなど) などで保護されていてもよい。

置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基としては、例えば、(1) ハ

- ロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシなどを有していてもよいフェニル基 1 ないし 3 個で置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基 (例、メチル、トリフェニルメチル、*p*-メトキシベンジル、*p*-ニトロベンジルなど)、(2) 低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ-低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル
- 5 基 (例、メトキシメチル、エトキシメチルなど)、(3) 式  $-CH(R^4)-O-COR^5$  [式中、 $R^4$  は (a) 水素、(b) 炭素数 1-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基 (例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(c) 炭素数 2-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または (d) 炭素数 3-
- 10 8 のシクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) を示し、 $R^5$  は (a) 炭素数 1-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基 (例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(b) 炭素数 2-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、(c) 炭素数 3-8 の
- 15 シクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) もしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数 1-3 の低級アルキル基 (例、ベンジル、*p*-クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル
- 20 ルなど)、(d) 炭素数 3-8 のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数 2-3 の低級アルケニル基 (例、シンナミル等のビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニルなどのアルケニル部を持つものなど)、(e) 置換
- 25 されていてもよいアリール基 (例、フェニル、*p*-トリル、ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)、(f) 炭素数 1-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペン



- チルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなど)、(g) 炭素数 2 – 8 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基 (例、アリロキシ、イソブテニロキシなど)、(h) 炭素数 3 – 8 のシクロアルキルオキシ基 (例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど)、(i) 炭素数 3 – 8 のシクロアルキル (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) もしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数 1 – 3 の低級アルコキシ基 (例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシなどのメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つものなど)、(j) 炭素数 3 – 8 のシクロアルキル (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) もしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数 2 – 3 の低級アルケニロキシ基 (例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロペニロキシ、アリロキシ、イソプロペニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど) または (k) 置換されていてもよいアリールオキシ基 (例、フェノキシ、*p*-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシなどを有していてもよいフェノキシまたはナフトキシ基など) を示す] で表される基などが挙げられる。

- また、 $R^1$ としての陰イオンを形成しうる基は、上記した置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基またはアシル基 (例、低級 ( $C_{2-5}$ ) アルカノイル、ベンゾイルなど) などの保護基以外に、置換可能な位置において、置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基 (前記した  $R^1$ としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基」と同様なものが挙げられる)、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ、1ないし2個の低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルで置換されていてもよいアミノなどの置換基を有していてもよい。

前記式中、 $R^1$ としての陰イオンを形成しうる基 (プロトンとして遊離しうる

水素原子を有する基) に変じうる基は、生物学的すなわち生理的条件下 (例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など) で陰イオンを形成しうる基に変じうる基 (いわゆるプロドラッグ) であってもよく、また、シアノ、N-ヒドロキシカルバムイミドイル基 ( $-C(=N-OH)-NH_2$ )、あるいは置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基またはアシル基でそれぞれ保護された (1) カルボキシル基、(2) テトラゾリル基、(3) トリフルオロメタンスルホン酸アミド基 ( $-NH-SO_2-CF_3$ )、(4) リン酸基、(5) スルホン酸基、(6) N, S, O のうちの 1 個または 2 個以上を含む 5 ~ 7 員 (好ましくは 5 ~ 6 員) の単環状の置換されていてもよい複素環残基のように、化学的な反応により、 $R^1$  で表される陰イオンを形成しうる基に変じうる基 (いわゆる合成中間体) であってもよい。

$R^1$  としては、置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル (例、メチル、トリフェニルメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジルなど) もしくはアシル基 (例、低級 ( $C_{2-5}$ ) アルカノイル、ベンゾイルなど) で保護されていてもよいカルボキシル、テトラゾリルあるいは 2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル (好ましくは、テトラゾリル) またはシアノ、N-ヒドロキシカルバムイミドイル (好ましくはシアノ) が好ましく、とりわけシアノが好ましく用いられる。

前記式中、X は隣接するフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖 2 以下のスペーサーを介して結合していること (好ましくは直接結合) を示し、原子鎖 2 以下のスペーサーとしては、直鎖部分を構成する原子数が 1 または 2 である 2 価の鎖であればいずれでもよく、側鎖を有していてもよい。具体的には直鎖部分を構成する原子数が 1 または 2 である低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキレン、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$  などが挙げられる。

前記式中、n は 1 または 2 (好ましくは 1) の整数を示す。

前記式中、環 A は置換基  $R^2$  以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、該置換基としては、例えば、(1) ハロゲン (例、F, Cl, Br など)、(2) シアノ、(3) ニトロ、(4) 置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキ

- ル、(5) 低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ、(6) 置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、N-低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルアミノ (例、メチルアミノなど)、N、N-ジ低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルアミノ (例、ジメチルアミノなど)、N-アリールアミノ (例、フェニルアミノなど)、脂環式アミノ (例、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ、N-フェニルピペラジノなど) など)、(7) 式  $-CO-D'$  [式中、 $D'$  は水酸基またはアルキル部分が水酸基、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ、低級 ( $C_{2-6}$ ) アルカノイルオキシ (例、アセトキシ、ピバロイルオキシなど)、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシカルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど) あるいは低級 ( $C_{3-6}$ ) シクロアルコキシカルボニルオキシ (例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど) で置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシを示す] で表わされる基、又は(8) 置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル (前記した  $R^1$  としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基」と同様なものが挙げられる) もしくはアシル (例、低級 ( $C_{2-5}$ ) アルカノイル、ベンゾイルなど) で保護されていてもよいテトラゾリル、トリフルオロメタンスルホン酸アミド基、リン酸基あるいはスルホン酸基などが挙げられる。

これらの置換基は、ベンゼン環上の置換可能な位置に1~2個同時に置換されていてもよいが、置換基  $R^2$  以外に環Aがさらに有する置換基としては、置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル (例、水酸基、カルボキシル基、ハロゲンなどで置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルなど)、ハロゲンなどが好ましく、置換基  $R^2$  以外に環Aが置換基を有さないことがより好ましい。

前記式中、 $R^2$  としての陰イオンを形成しうる基 (プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基) としては、例えば、(1) エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(2) テトラゾリル基、(3) トリフルオロメタンスルホン酸アミド基 ( $-NHSO_2CF_3$ )、(4) リン酸基、(5) スルホン酸基などが挙げられ、これらの基は置換されていてもよい低級アルキル基 (前記した  $R^1$  としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基」と同様なものが挙げられる) もしくはアシル基 (例、低級 ( $C_{2-5}$ ) アルカノイル、ベンゾイルなど) で保護されてい

てもよく、生物学的すなわち生理的条件下（例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など）で、または化学的に陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基であればいずれでもよい。

- $R^2$ としてのエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシルとして
- 5 は、例えば式 $-CO-D$ 〔式中、 $D$ は（１）水酸基、（２）置換されていてもよいアミノ（例えば、アミノ、 $N$ -低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルアミノ、 $N,N$ -ジ低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルアミノなど）または（３）置換されていてもよいアルコキシ（例、（i）アルキル部分が水酸基、置換されていてもよいアミノ（例、アミノ、 $N$ -低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルアミノ、 $N,N$ -ジ低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルア
- 10 ミノ、ピペリジノ、モルホリノなど）、ハロゲン、低級（ $C_{1-6}$ ）アルコキシ、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルチオ、低級（ $C_{3-8}$ ）シクロアルコキシあるいは置換されていてもよいジオキソレニル（例、５-メチル-２-オキソ-１,３-ジオキソレン-４-イルなど）で置換されていてもよい低級（ $C_{1-6}$ ）アルコキシ基、または（ii）式 $-O-CH(R^6)-OCOR^7$ 〔式中、 $R^6$ は（a）水素、（b）
- 15 炭素数１-６の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基（例、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど）、（c）炭素数２-６の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または（d）炭素数３-８のシクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）を示し、 $R^7$ は（a）炭素数
- 20 １-６の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基（例、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $t$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど）、（b）炭素数２-６の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、（c）炭素数３-８のシクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）もしくは置換されていても
- 25 よいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル、低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数１-３の低級アルキル基（例、ベンジル、 $p$ -クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなど）、（d）炭素数３-８のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲ

- ン原子、ニトロ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数 2 – 3 の低級アルケニル基 (例、シンナミル等のビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニルなどのアルケニル部を持つものなど)、 (e) 置換されていてもよいアリール
- 5 基 (例、フェニル、p-トリル、ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)、 (f) 炭素数 1 – 6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチル
- 10 オキシ、ネオペンチルオキシなど)、 (g) 炭素数 2 – 8 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基 (例、アリロキシ、イソブテニロキシなど)、 (h) 炭素数 3 – 8 のシクロアルキルオキシ基 (例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど)、 (i) 炭素数 3 – 8 のシクロアルキル (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) もしくは置換
- 15 されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数 1 – 3 の低級アルコキシ基 (例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシなどのメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つもの
- 20 など)、 (j) 炭素数 3 – 8 のシクロアルキル (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) もしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数 2 – 3 の低級アルケニロキシ基 (例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロペニロキシ、アリロキシ、イソプロペニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど) また
- 25 は (k) 置換されていてもよいアリールオキシ基 (例、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシなどを有していてもよいフェノキシまたはナフトキシ基など) を示す] で表される基など} を示す] で表される基などが挙げられる。

- R<sup>2</sup>としては、エステル化されていてもよいカルボキシルが好ましく、その具体例としては、例えば、-COOH及びその塩、-COOMe、-COOEt、-COOtBu、-COOPr、ピバロイルオキシメトキシカルボニル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エトキシカルボニル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イルメトキシカルボニル、アセトキシメトキシカルボニル、プロピオニロキシメトキシカルボニル、n-ブチリロキシメトキシカルボニル、イソブチリロキシメトキシカルボニル、1-(エトキシカルボニロキシ)エトキシカルボニル、1-(アセトキシ)エトキシカルボニル、1-(イソブチリロキシ)エトキシカルボニル、シクロヘキシルカルボニルオキシメトキシカルボニル、ベンゾイルオキシメトキシカルボニル、シンナミロキシカルボニル、シクロペンチルカルボニロキシメトキシカルボニルなどが挙げられ、生物学的すなわち生理的条件下(例えば、生体内酵素による酸化・還元あるいは加水分解などの生体内反応など)で、または化学的に陰イオン(例、COO<sup>-</sup>、その誘導体など)を形成しうる基またはそれに変じうる基であればいずれであってもよく、カルボキシル基、またはそのプロドラッグ体であってもよい。

- 上記R<sup>2</sup>としては、式-CO-D〔式中、Dは(1)水酸基又は(2)アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級(C<sub>2-6</sub>)アルカノイルオキシ(例、アセトオキシ、ピバロイルオキシ等)、低級(C<sub>3-8</sub>)シクロアルカノイルオキシ、低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ等)、低級(C<sub>3-8</sub>)シクロアルコキシカルボニロキシ(例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ等)、低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ又は低級(C<sub>3-8</sub>)シクロアルコキシで置換されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシを示す〕で表わされる基が好ましく、中でも低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル(好ましくはメチル又はエチル)でエステル化されたカルボキシルが好ましい。
- 前記式中、R<sup>3</sup>で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「炭化水素残基」としては、例えば、(1)アルキル基、(2)アルケニル基、(3)アルキニル基、(4)シクロアルキル基、(5)アリール基、(6)アラルキル基などが挙げられるが、なかでもアルキル基、アルケニル基およびシクロアルキル基が好ましい。

前記(1)のアルキル基としては、炭素数1～8程度の低級アルキル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、i-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどがあげられる。

- 5 前記(2)のアルケニル基としては、炭素数2～8程度の低級アルケニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばビニル、プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、2-オクテニルなどがあげられる。

- 10 前記(3)のアルキニル基としては、炭素数2～8程度の低級アルキニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、2-オクチニルなどがあげられる。

前記(4)のシクロアルキル基としては、炭素数3～6程度の低級シクロアルキルがあげられ、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどがあげられる。

- 15 上記したアルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は水酸基、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、N-低級( $C_{1-4}$ )アルキルアミノ、N,N-ジ低級( $C_{1-4}$ )アルキルアミノなど)、ハロゲン、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ基、低級( $C_{1-4}$ )アルキルチオ基などで置換されていてもよい。

- 20 前記(5)のアラルキル基としては、例えばベンジル、フェネチルなどのフェニル-低級( $C_{1-4}$ )アルキルなどがあげられ、前記(6)のアリール基としては、例えばフェニルなどがあげられる。

- 25 上記したアラルキル基またはアリール基は、そのベンゼン環上の任意の位置に、例えばハロゲン(例、F、Cl、Brなど)、ニトロ、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、N-低級( $C_{1-4}$ )アルキルアミノ、N,N-ジ低級( $C_{1-4}$ )アルキルアミノなど)、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ(例、メトキシ、エトキシなど)、低級( $C_{1-4}$ )アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオなど)、低級( $C_{1-4}$ )アルキル(例、メチル、エチルなど)などを有していてもよい。

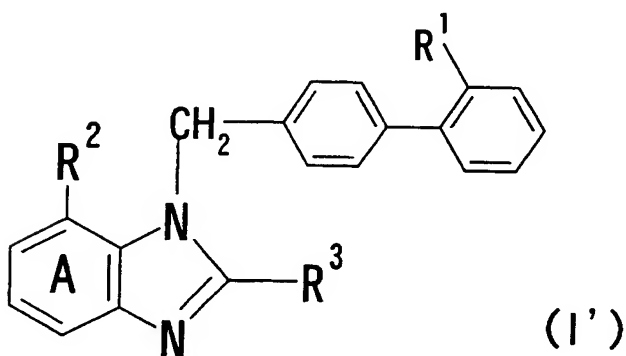
上記したなかでも、 $R^3$ で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「炭化水素残基」としては、置換されていてもよいアルキルまたはアルケニル基(例、水酸基、アミノ基、ハロゲンまた

は低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ基で置換されていてもよい低級 ( $C_{1-5}$ ) アルキルまたは低級 ( $C_{2-5}$ ) アルケニル基などが好ましく、とりわけ、低級 ( $C_{1-5}$ ) アルキル (より好ましくは、エチル) が好ましい。

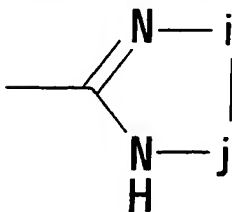
- 5  $R^3$ で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「ヘテロ原子」としては、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$  [ $m$ は0ないし2の整数を示す]、 $-NR'-$  [ $R'$ は水素原子または低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルを示す] などが挙げられ、なかでも $-O-$ が好ましく用いられる。

- 10 上記したなかでも、 $R^3$ としては、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$  [ $m$ は0ないし2の整数を示す] 又は $-NR'-$  [ $R'$ は水素原子又は低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルを示す] を介して結合していてもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級 ( $C_{1-5}$ ) アルキルまたは低級 ( $C_{2-5}$ ) アルケニル基などが好ましく、とりわけ、低級 ( $C_{1-5}$ ) アルキル又は低級 ( $C_{1-5}$ ) アルコキシ (より好ましくはエトキシ) が好ましい。

- 15 式 (I) で表されるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物のなかでも、式 (I')



(式中、 $R^1$ は(1)カルボキシ基、(2)テトラゾリル基または(3)式



- 20 [式中、 $i$ は $-O-$ または $-S-$ を示し、 $j$ は $>=O$ 、 $>=S$ または $>=S(O)_m$ を示し、 $m$ は前記と同意義を示す] で表される基を示し、環Aは置換基 $R^2$ 以外



- に置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル (例、水酸基、カルボキシ基、ハロゲンなどで置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルなど) またはハロゲンで置換されていてもよいベンゼン環 (好ましくは、置換基  $R^2$  以外に置換基を有さないベンゼン環) を示し、 $R^2$  は式  $-CO-D$  [式中、 $D$  は (1) 水酸基
- 5 または (2) アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級 ( $C_{2-6}$ ) アルカノイルオキシ (例、アセトオキシ、ピバロイルオキシなど)、低級 ( $C_{3-8}$ ) シクロアルカノイルオキシ、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシカルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど)、低級 ( $C_{3-8}$ ) シクロアルコキシカルボニルオキシ (例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど)、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシまたは低級 ( $C_{3-8}$ ) シクロアルコキシで置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシを示す] で表わされる基を示し、
- $R^3$  は  $-O-$ 、 $-S(O)_m-$  [ $m$  は 0 ないし 2 の整数を示す] または  $-NR'-[R'$  は水素原子または低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルを示す] を介して結合していてもよく、
- 15 水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級 ( $C_{1-5}$ ) アルキルまたは低級 ( $C_{2-5}$ ) アルケニル基 (好ましくは、低級 ( $C_{1-5}$ ) アルキルまたは低級 ( $C_{1-5}$ ) アルコキシ; より好ましくは、エトキシ) を示す。] で表されるベンズイミダゾール-7-カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容されうる塩などが好ましく、とりわけ、
- 20 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 [Candesartan]、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート [Candesartan cilexetil]、ピバロイルオキシメチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート、2-
- 25 -エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩などが好ましい。

上記したベンズイミダゾール誘導体は、例えば、EP-425921、EP-

459136、EP-553879、EP-578125、EP-520423、EP-668272などに記載の公知の方法又はそれに準じた方法などにより合成することが可能である。また、Candesartan cilexetil を用いる場合には、EP-459136に記載された安定なC型結晶を用いるのがよい。

- 5 本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物又はそのプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、該アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン等の有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸類等）等との塩が挙げられる。
- 10 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。

- 15 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。
- 20 本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物〔以下、A I I拮抗化合物と称することがある。〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりA I I拮抗化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こしてA I I拮抗化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こしてA I I拮抗化合物に変化する化合物をいう。A I I拮抗化合物のプロドラッグとしては、A I I拮抗化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、A I I拮抗化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、t
- 25

ert-ブチル化された化合物など) ; A I I 拮抗化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物 (例、A I I 拮抗化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など) ; A I I 拮抗化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物 (例、A I I 拮抗化合物) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-10-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) ; 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によってA I I 拮抗化合物から製造することができる。

また、A I I 拮抗化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条15 件でA I I 拮抗化合物に変化するものであってもよい。

また、A I I 拮抗化合物は水和物および非水和物のいずれであってもよい。

式(I)で表される化合物およびそれらの薬学的に許容される塩は、毒性も低く、そのまま、あるいは薬学的に許容される担体と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、20 ブタ、サルなど)に対して、脳血管障害の再発予防剤または脳血管障害の後遺症の改善・進展抑制剤として用いることができる。

ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤; 液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝25 剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラ

ピアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

- 5 結合剤の好適な例としては、例えば $\alpha$ 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

- 10 崩壊剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

- 15 溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

- 20 溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

- 懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。
- 25

等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

- 防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブ  
5 タノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

- 着色剤の好適な例としては、例えば水溶性食用タール色素（例、食用赤色 2 号および 3 号、食用黄色 4 号および 5 号、食用青色 1 号および 2 号などの食用色素、  
10 水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、 $\beta$ -カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチンニカリウム、アスパルテム、ステビアなどが挙げられる。

- 医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイ  
15 クロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、硝子体内注射剤など）、点滴剤、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、点滴剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

- 20 医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

- 例えば、経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、  
D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウム  
25 など）、結合剤（例、 $\alpha$ 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000 など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーテ

ィングすることにより製造される。

該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

- 5 糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

- 水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メ  
10 チルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

- 腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチル  
15 セルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オ  
20 イドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

- 徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラ  
ギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル  
25 酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 など）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。

式（I）で表される化合物およびそれらの薬学的に許容される塩の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば哺乳動物、特に成人（体重 50 kg）に経口投与する場合、有効成分である式（I）で表される化合物およびそれらの薬学的に許容される塩を通常 1 回量として約 0.001 ~ 500 mg、好ましくは 0.1 ~ 50 mg であり、この量を 1 日 1 回 ~ 3 回投与するのが望ましい。

本発明の脳血管障害の再発予防剤または脳血管障害の後遺症の改善・進展抑制剤は、脳循環および血流改善剤、脳代謝改善薬、精神症状改善薬、抗痙攣剤、高血圧治療剤、糖尿病治療剤、抗脳浮腫剤、血栓溶解剤、抗血小板剤、抗凝固剤、脂質代謝改善剤、ラジカルスカベンジャーの他に、抗痴呆剤、一酸化窒素作用増強剤、グルタメート阻害剤、血管肥厚阻害剤と同時にまたは時間をおいて併用することができる。

これらの薬剤を組み合わせる場合、各薬物を別々にあるいは同時に、薬理的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使

用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品（例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど）、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品

- 5 （例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キット等）なども本発明の医薬に含まれる。

例えば、本発明の脳血管障害の再発予防剤または脳血管障害の後遺症の改善・進展抑制剤との併用が可能である脳循環および血流改善剤としてはビンポセチン、

- 10 フルナリジンなどが、脳代謝改善薬としてはアニラセタム、ニセルゴリンなどが、精神症状改善薬としては分裂病治療薬（オラザピン、リスペリドンなど）、抗不安薬（アルプラゾラム、ジアゼパムなど）、抗うつ薬（フルオキセチン、サートラリン、フルボキサミンなど）などが、抗痙攣剤としてはジアゼパムなどが、高血圧治療剤としては塩酸デラプリル、塩酸マニジピンなどが、糖尿病治療剤とし
- 15 てはボグリボースやピログリタゾン、スルフォニル尿素剤などが、抗脳浮腫剤としてはグリセロールなどが、血栓溶解剤としては組織プラスミノーゲンアクチベーターやプロウロキナーゼなどが、抗血小板剤としてはチクロピジン、クロピドグレル、シロスタゾール、アスピリンなどが、抗凝固剤としてはヘパリン、ワーファリン、アルガトロバンなどが、脂質代謝改善剤としてはセリバスタチン、プ
- 20 ラバスタチンやクロフィブラートなどが、ラジカルスカベンジャーとしてはビタミンEやビタミンCなどが挙げられる。

発明を実施するための最良の形態

- 以下に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を
- 25 限定するものではない。

#### 実施例

本発明におけるAII拮抗作用を有する化合物またはその塩を有効成分として含有する脳血管障害の再発予防剤または脳血管障害の後遺症の改善・進展抑制剤は、



例えば次のような処方によって製造することができる。

実施例 1. カプセル剤

- |   |                    |        |
|---|--------------------|--------|
|   | (1) カンデサルタン シレキセチル | 30 mg  |
|   | (2) ラクトース          | 90 mg  |
| 5 | (3) 微結晶セルロース       | 70 mg  |
|   | (4) ステアリン酸マグネシウム   | 10 mg  |
|   | 1 カプセル             | 200 mg |

(1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

10 実施例 2. 錠剤

- |    |                    |        |
|----|--------------------|--------|
|    | (1) カンデサルタン シレキセチル | 30 mg  |
|    | (2) ラクトース          | 35 mg  |
|    | (3) コーンスターチ        | 150 mg |
|    | (3) 微結晶セルロース       | 30 mg  |
| 15 | (5) ステアリン酸マグネシウム   | 5 mg   |
|    | 1 錠                | 250 mg |

(1)、(2)、(3)、(4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

実験例 1

- 20 脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) におけるカンデサルタン シレキセチルの脳血管障害後の後遺症改善作用

方法：

- 25 雄性 SHRSP を使用する。SHRSP は個別飼育し、脳卒中発症を促進しその時期をそろえるために 1% 食塩水を飲用水として与える。卒中症状をそろえるため、前肢を持ち上げる不随意運動を発現したラットを順次、対照群、薬物投与群に分ける。初回発作発症後、飲用水を水道水に代え、神経症状を観察する。観察期間中、神経症状の重症度および体重の変動を調べる。最終投与後、ラットを麻酔下に放血致死させた後、組織学的検索を行う。

## 産業上の利用可能性

高血圧に伴う脳血管病変の進展に、レニン・アンジオテンシン系が重要な役割を担うことが明らかになってきており、AII拮抗作用を有する化合物（特に、カンデサルタン シレキセチル）は、単に血管拡張作用のみならず、内皮機能改善および内膜肥厚抑制作用（血管リモデリングの是正）により、脳の動脈硬化および虚血性脳血管障害の責任病変（頸動脈病変など）の進展を抑制することが期待される。また、脳循環自動調節能の改善作用により、脳血流低下および脳の微小循環を改善し、さらに脳（神経）保護作用、線溶系異常の是正、血液性状の改善などのさまざまな付加価値を有することから、脳血管障害の再発予防または脳血管障害の後遺症の改善・進展抑制に有用である。

すなわち、カンデサルタン シレキセチルは、以下に示す作用を併有し、脳血管障害の再発予防剤または脳血管障害の後遺症の改善・進展抑制剤として、有効に用いることができる。

### （１）脳血流に悪影響のない、持続的な降圧作用：

カンデサルタン シレキセチルの活性代謝物であるカンデサルタンは、自動調節下限域を左方（低い血圧レベル）へ偏位させることが報告されており（Vraamark T et al., J Hypertens 13:755-761, 1995）、脳血管自動調節能が障害されている脳血管障害患者において、再発の原因として問題となる血行力学的機序による脳虚血を回避または減少させることにより再発予防が可能である。また、カンデサルタン シレキセチルは24 時間を通じて安定した降圧作用を発現することにより、脳血管障害の発症および再発の原因となる夜間の過降圧、夜間から早朝または早朝の血圧上昇を惹起することなく、血圧を安定してコントロールするため、再発予防が可能である。さらに、高血圧に加え、糖尿病、心疾患、腎疾患など種々の合併症を有している脳血管障害患者においても、過度の降圧を惹起することなく、その治療目標値まで安全に血圧を下げることにより、これら合併症の臓器障害の進展抑制に大きく寄与し、最終的には、脳血管障害再発の危険因子の軽減による再発予防が可能である。

### （２）抗動脈硬化作用：

AIIは、強力な血管収縮作用のみならず、増殖作用、炎症作用、酸化作用および

血管透過作用などの多彩な作用により、高血圧のみならず脳血管病変の進展に重要な役割を担うことが明らかになってきた。すなわち、AIIは癌遺伝子や増殖因子の発現を介した細胞肥大、細胞外基質の産生増加などによる血管壁を肥厚させること、転写因子 (NF- $\kappa$ B) を活性化し単球遊走因子の発現を増加させること  
5 (Hernandez-Presa M, et al., *Circulation* 95, 1532-1541, 1997)、また、炎症細胞などからのフリーラジカルの産生を誘発させること (Zafari AM, et al., *Hypertension* 32, 488-495, 1998) により、脳血管障害を含めた種々の臓器障害に大きく影響することが報告されている。カンデサルタン シレキセチルは、これらの AII に起因する障害を抑制することにより、単に高血圧を治療するのみならず、動脈硬化進展抑制、血管リモデリングの改善、微小循環改善、浮腫の抑制、  
10 内皮細胞機能改善 (内皮での NO 産性亢進)、細胞保護作用などにより、脳血管障害の進展および再発を予防し、後遺症を改善することができる。

(3) 糖尿病などの危険因子の軽減：

カンデサルタン シレキセチルは、臨床においてインスリン感受性を改善する  
15 (Iimura O. et al., *Am J Hypertens* 8, 353-357, 1995) ことが公知となっており、脳血管障害再発の危険因子である、耐糖能異常、糖尿病およびインスリン感受性低下に付随した種々の障害の是正により、脳血管障害の進展および再発を予防し、後遺症を改善することができる。

(4) 脳保護作用：

20 カンデサルタン シレキセチルは、上記 (2) の抗炎症、抗酸化、抗浮腫、微小循環改善、内皮機能改善などの作用を有し、AII により誘導増強されるエンドセリン、トロンボキサンなどの種々の血管作動性物質による血管収縮や血小板凝集促進などを抑制することにより、脳梗塞急性期の血流改善および細胞障害抑制による penumbra 領域の救済が可能である。

25 さらに、アンギオテンシノーゲンのノックアウトマウスにおける脳血液関門の障害がアンギオテンシンIV (angiotensin 3-8) などのアンギオテンシンペプチド投与によって改善されること (Kakinuma Y et al., *Nat Med* 4, 1078-1080, 1998)、また AIVなどのアンギオテンシンペプチドが脳血流増加作用や記憶と関連していること (Wright JW et al., *Brain Res Rev* 25, 96-124, 1997) などが報告さ

れており、カンデサルタン シレキセチル投与によるこれらのペプチド(AII 増加により分解物が増加する)増加が、上記の作用を介して脳血管障害の進展および再発を予防し、後遺症を改善することができる。

(5) 血液成分への影響：

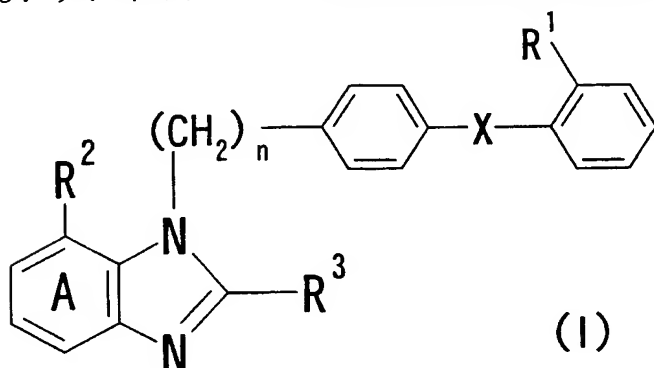
- 5 AII 刺激により、エリスロポエチンの産生増加によるヘマトクリットの上昇、プラスミノゲンアクチベーターインヒビタータイプ-1の活性増強による線溶系の異常、さらに血管内皮におけるE-selectin 発現誘導とそれに続く白血球接着をもたらすこと (Grafe M et al., Cir Res 81, 804-811, 1997) が報告されている。カンデサルタン シレキセチルは、これらを抑制することにより、血小板、白血球、赤血球の凝集など血液側に起こる変化を改善するとともに、上述の内皮機能改善(1)、およびトロンボキサン産生抑制(4)作用などの相加的または相乗作用により血栓形成を抑制し、微小循環を改善させることにより、脳血管障害の進展および再発を予防し、後遺症を改善することができる。
- 10

(6) 他の治療薬との併用：

- 15 カンデサルタン シレキセチルは、血栓溶解薬、抗血小板薬、抗凝血薬(抗凝固薬)、脳循環改善薬、脳代謝改善薬、精神症状改善薬などの薬物との併用が可能であり、またこれらの作用と相加または相乗作用することにより、より優れた効果が期待でき、さらにこれらの薬物の使用量および使用頻度を減らすことが可能となり、これらの薬物の使用に起因する副作用を軽減できる。

## 請求の範囲

1. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩を含有してなる脳血管障害の再発予防剤または脳血管障害の後遺症の改善・進展抑制剤。
- 5 2. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が非ペプチド性化合物である請求項1記載の剤。
3. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内に酸素原子を有する化合物である請求項1記載の剤。
- 10 4. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がエーテル結合またはカルボニル基を有する化合物である請求項1記載の剤。
5. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が式(I)



- (式中、 $R^1$ は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、 $X$ はフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、 $n$ は1または2の整数を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $R^2$ は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、 $R^3$ はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す) で表される化合物である請求項1記載の剤。
- 15
- 20 6. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタン、シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンまたはタソサルタンである請求項1記載の剤。

7. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である請求項1記載の剤。
8. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートである請求項1記載の剤。
9. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である請求項1記載の剤。
10. 10. 脳血管障害の後遺症が神経症候である請求項1記載の剤。
11. 脳血管障害の後遺症が精神症候である請求項1記載の剤。
12. 脳血管障害の後遺症が自覚症状である請求項1記載の剤。
15. 13. 脳血管障害の後遺症が日常生活動作障害である請求項1記載の剤。
14. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグまたはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脳血管障害の再発予防方法。
15. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグまたはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脳血管障害の後遺症の改善または進展抑制方法。
20. 16. 脳血管障害の再発予防のための医薬の製造のためのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグまたはその塩の使用。
17. 脳血管障害の後遺症の改善または進展抑制のための医薬の製造のためのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグまたはその塩の使用。
25. 17. 脳血管障害の後遺症の改善または進展抑制のための医薬の製造のためのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグまたはその塩の使用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04830

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/4188, 31/4245, A61P25/28, 9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/4188, 31/4245, A61P25/28, 9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2000  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2000 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN) EMBASE (STN)  
MEDLINE (STN)  
BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, 425921, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 08 May, 1991 (08.05.91), Full text & JP, 4-9373, A	1-13, 16-17
Y	EP, 459136, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 04 December, 1991 (04.12.91), Full text & US, 5328919, A & JP, 8-99960, A	1-13, 16-17
Y	Masatoshi FUJISHIMA, "Nou Kekkan Shougai no Hasshou, Saihatsu to sono Yobou", Ishiyaku Shuppan K.K., Igaku no Ayumi, Vol.188, No.4, 23 January, 1999 (23.01.99) pp.217-222, Full text	1-13, 16-17
Y	TAKAHASHI, Masaya et al, 'Therapeutic effects of imidapril on cerebral lesions observed by magnetic resonance imaging in malignant stroke-prone spontaneously hypertensive rats' Journal of Hypertension (1994), Vol.12, No.7, pp.761-768, Full text	1-13, 16-17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
01 November, 2000 (01.11.00)

Date of mailing of the international search report  
14 November, 2000 (14.11.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04830

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Tsuneo HASEGAWA, "Noukousoku Kanja no Rehabilitation; Kinou Hyouka to Rehabilitation no Susumekata", Kabkushiki Kaisha Nippon Rinshousha, CT, MRI Jidai no Nousocchu Gaku; Atarashii Shindan, Chiryou Taikai (Vol.1), 24 November, 1993 (24.11.93), pp.505-508, Full text	10-13



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04830

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14-15  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Claims 14 and 15 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K45/00, 31/4188, 31/4245, A61P25/28, 9/10

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K45/00, 31/4188, 31/4245, A61P25/28, 9/10

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1926-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2000年
日本国登録実用新案公報	1994-2000年
日本国実用新案登録公報	1996-2000年

国際調査で使用する電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)	EMBASE (STN)
MEDLINE (STN)	
BIOSIS (STN)	

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP, 425921, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 8.5月. 1991 (08.05.91) 全文 & JP, 4-9373, A	1-13, 16-17
Y	EP, 459136, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 4.12月. 1991 (04.12.91) 全文 & US, 5328919, A & JP, 8-99960, A	1-13, 16-17
Y	藤島正敏「脳血管障害の発症・再発とその予防」医歯薬出版株式会社、医学の歩み、第188巻、第4号、23.1月. 1999 (23.01.99) pp217-222、全文	1-13, 16-17

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.11.00

国際調査報告の発送日

14.11.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4C

2938

電話番号 03-3581-1101 内線 6460

C (続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	TAKAHASHI, Masaya et al, 'Therapeutic effects of imidapril on cerebral lesions observed by magnetic resonance imaging in malignant stroke-prone spontaneously hypertensive rats' Journal of Hypertension (1994) 第12巻、第7号、pp761-768、全文	1-13, 16-17
Y	長谷川恒雄「脳梗塞患者のリハビリテーションー機能評価とリハビリテーションの進め方ー」株式会社日本臨床社、CT, MRI時代の脳卒中学ー新しい診断・治療体系ー(上巻)、24.11月.1993 (24.11.93)、pp505-508、全文	10-13

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 14-15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲14-15は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iV)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

